

(5)

7
Z、R'、R' および R' がそれぞれ下記の表1に示す
【0024】
【表1】
基であるピペリジン誘導体であられるが、本発明はこ
れらの例示化合物に限定されるものではない。

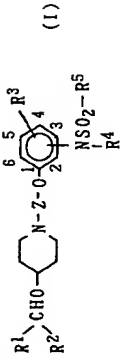




表 1

番号	R ¹	R ²	Z	R ³	-NSO ₂ -R ⁵
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CH ₂ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
2	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
3	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
4	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	3-NHSO ₂ CH ₃
5	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	4-NHSO ₂ CH ₃
6	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ C ₂ H ₅
7	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ C ₃ H ₇
8	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ CF ₃
9	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ - 
10	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ - 
11	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	2-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃
12	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	5-F	2-NHSO ₂ CH ₃
13	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	4-Cl	2-NHSO ₂ CH ₃
14	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	5-Cl	2-NHSO ₂ CH ₃
15	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	3-CH ₃	2-NHSO ₂ CH ₃
16	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	4-CH ₃	2-NHSO ₂ CH ₃
17	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	5-CH ₃	2-NHSO ₂ CH ₃
18	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	4-OCH ₃	2-NHSO ₂ CH ₃
19	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH-CH ₂ -CH ₂ - C ₆ H ₅)	H	2-NHSO ₂ CH ₃

【0025】

【表2】

9

(6)

20	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH-CH ₂ - CH ₃	H	2-NHSO ₂ CH ₃
21	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH- CH ₃	H	2-NHSO ₂ CH ₃
22	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
23	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -(D体)	H	2-NHSO ₂ CH ₃
24	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -(D体)	H	2-NHSO ₂ CH ₃
25	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CH ₂ -C≡C-CH ₂ - CH ₃	H	2-NHSO ₂ CH ₃
26	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-C-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	H	2-NHSO ₂ CH ₃
27	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CH ₂ -C-CH ₂ - CH ₃	H	2-NHSO ₂ CH ₃
28	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₅ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
29	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
30	C ₆ H ₅	2,4-F ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
31	C ₆ H ₅	2-ClC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
32	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
33	C ₆ H ₅	3-CF ₃ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
34	C ₆ H ₅	4-CF ₃ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
35	C ₆ H ₅	2-CH ₃ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
36	C ₆ H ₅	3-CH ₃ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
37	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
38	C ₆ H ₅	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
39	C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
40	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
41	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃
42	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-NHSO ₂ CH ₃

【0026】

【表3】

43	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
44	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
45	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
46	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
47	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
48	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
49	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
50	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
51	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
52	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
53	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
54	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
55	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
56	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
57	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
58	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
59	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
60	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
61	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
62	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
63	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
64	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
65	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃

(0027)

[表4]

66	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
67	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
68	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
69	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
70	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
71	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
72	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
73	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
74	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
75	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
76	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
77	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
78	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
79	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
80	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
81	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
82	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
83	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
84	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
85	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	3-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃
86	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	4-CH ₃ -OC ₆ H ₄	2-NHSO ₂ CH ₃

(0028)

[表5]

15

16

17

18

87	2-フェニル	3-フェニル	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
88	3-フェニル	3-フェニル	$-(\text{CH}_2)_2^-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
89	3-フェニル	3-フェニル	$-(\text{CH}_2)_3^-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
90	3-フェニル	3-フェニル	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
91	3-フェニル	3-フェニル	$-(\text{CH}_2)_4^-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
92	3-フェニル	3-フェニル	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{E})\text{体}]$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
93	3-フェニル	3-フェニル	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{Z})\text{体}]$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
94	3-フェニル	3-フェニル	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
95	3-フェニル	3-フェニル	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
96	2-フェニル	2-フェニル	$-(\text{CH}_2)_2^-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
97	2-フェニル	2-フェニル	$-(\text{CH}_2)_3^-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
98	2-フェニル	2-フェニル	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
99	2-フェニル	2-フェニル	$-(\text{CH}_2)_4^-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
100	2-フェニル	2-フェニル	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{E})\text{体}]$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
101	2-フェニル	2-フェニル	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{Z})\text{体}]$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
102	2-フェニル	2-フェニル	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
103	3-フェニル	3-フェニル	$-(\text{CH}_2)_2^-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
104	3-フェニル	3-フェニル	$-(\text{CH}_2)_3^-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
105	3-フェニル	3-フェニル	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	2-NHSO ₂ CH ₃

[0029]

[表6]

106	3-フェニル	3-フェニル	$-(\text{CH}_2)_4^-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
107	3-フェニル	3-フェニル	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{E})\text{体}]$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
108	3-フェニル	3-フェニル	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{Z})\text{体}]$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
109	3-フェニル	3-フェニル	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
110	2-フェニル	2-フェニル	$-(\text{CH}_2)_2^-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
111	2-フェニル	2-フェニル	$-(\text{CH}_2)_3^-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
112	2-フェニル	2-フェニル	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
113	2-フェニル	2-フェニル	$-(\text{CH}_2)_4^-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
114	2-フェニル	2-フェニル	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{E})\text{体}]$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
115	2-フェニル	2-フェニル	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{Z})\text{体}]$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
116	2-フェニル	2-フェニル	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
117	2-フェニル	2-フェニル	$-(\text{CH}_2)_2^-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
118	2-フェニル	2-フェニル	$-(\text{CH}_2)_3^-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
119	2-フェニル	2-フェニル	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
120	2-フェニル	2-フェニル	$-(\text{CH}_2)_4^-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
121	2-フェニル	2-フェニル	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{E})\text{体}]$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
122	2-フェニル	2-フェニル	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{Z})\text{体}]$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
123	2-フェニル	2-フェニル	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
124	3-フェニル	2-フェニル	$-(\text{CH}_2)_2^-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
125	3-フェニル	2-フェニル	$-(\text{CH}_2)_3^-$	H	2-NHSO ₂ CH ₃
126	3-フェニル	2-フェニル	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	2-NHSO ₂ CH ₃

[0030]

[表7]

127	3-エチル	2-フェニル	$-(CH_2)_4-$	H	2-NH ₂ CH ₃
128	3-エチル	2-フェニル	$-CH_2-CH=CH-CH_2-(B)体$	H	2-NH ₂ CH ₃
129	3-エチル	2-フェニル	$-CH_2-CH=CH-CH_2-(Z)体$	H	2-NH ₂ CH ₃
130	3-エチル	2-フェニル	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -C-CH_2-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$	H	2-NH ₂ CH ₃
131	3-エチル	3-フェニル	$-(CH_2)_2-$	H	2-NH ₂ CH ₃
132	3-エチル	3-フェニル	$-(CH_2)_3-$	H	2-NH ₂ CH ₃
133	3-エチル	3-フェニル	$-CH-CH_2-CH_2-$ $ $ CH_3	H	2-NH ₂ CH ₃
134	3-エチル	3-フェニル	$-(CH_2)_4-$	H	2-NH ₂ CH ₃
135	3-エチル	3-フェニル	$-CH_2-CH=CH-CH_2-(B)体$	H	2-NH ₂ CH ₃
136	3-エチル	3-フェニル	$-CH_2-CH=CH-CH_2-(Z)体$	H	2-NH ₂ CH ₃
137	3-エチル	3-フェニル	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -C-CH_2-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$	H	2-NH ₂ CH ₃
138	4-エチル	2-フェニル	$-(CH_2)_2-$	H	2-NH ₂ CH ₃
139	4-エチル	2-フェニル	$-(CH_2)_3-$	H	2-NH ₂ CH ₃
140	4-エチル	2-フェニル	$-CH-CH_2-CH_2-$ $ $ CH_3	H	2-NH ₂ CH ₃
141	4-エチル	2-フェニル	$-(CH_2)_4-$	H	2-NH ₂ CH ₃
142	4-エチル	2-フェニル	$-CH_2-CH=CH-CH_2-(B)体$	H	2-NH ₂ CH ₃
143	4-エチル	2-フェニル	$-CH_2-CH=CH-CH_2-(Z)体$	H	2-NH ₂ CH ₃
144	4-エチル	2-フェニル	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -C-CH_2-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$	H	2-NH ₂ CH ₃
145	4-エチル	3-フェニル	$-(CH_2)_2-$	H	2-NH ₂ CH ₃
146	4-エチル	3-フェニル	$-(CH_2)_3-$	H	2-NH ₂ CH ₃
147	4-エチル	3-フェニル	$-CH-CH_2-CH_2-$ $ $ CH_3	H	2-NH ₂ CH ₃

【0031】

【表8】

148	4-エチル	3-フェニル	$-(CH_2)_4-$	H	2-NH ₂ CH ₃
149	4-エチル	3-フェニル	$-CH_2-CH=CH-CH_2-(B)体$	H	2-NH ₂ CH ₃
150	4-エチル	3-フェニル	$-CH_2-CH=CH-CH_2-(Z)体$	H	2-NH ₂ CH ₃
151	4-エチル	3-フェニル	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -C-CH_2-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$	H	2-NH ₂ CH ₃

【0032】一般式(I)のビベリジン誘導体の薬理学的 10 【0033】また、一般式(I)のR'が水系のほあいナに許容される塩も本発明に含まれる。これらの塩としては、フッ化水系酸塩、塩酸塩、臭化水系酸塩、ヨウ化水系酸塩などのハロゲン化水系酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩などの無機酸塩、メタン

スルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタセンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのアールスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩およびグリシン塩、アラニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのアミノ酸塩などがあげられる。

【0034】また一般式(II)および(III)で示される本発明のビベリジン誘導体の具体例としては、一般式(II)および(III)中のR'、R'、ZおよびR'がそれぞれ下記の表2に示す基であるビベリジン誘導体であられるが、本発明はこれらの例示化合物に限定されるものではない。

【0035】

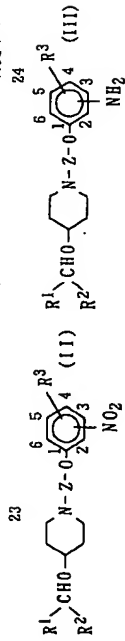


表 2

番号	R ¹	R ²	Z	R ³	(11)-(111)-NH ₂ の置換位置
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CH ₂ -	H	2-
2	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	H	2-
3	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
4	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	3-
5	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	4-
6	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	5-F	2-
7	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	4-Cl	2-
8	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	3-CH ₃	2-
9	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	4-CH ₃	2-
10	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	5-CH ₃	2-
11	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	4-OCH ₃	2-
12	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CH-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	H	2-
13	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH-CH ₂ - CH ₃	H	2-
14	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH- CH ₃	H	2-
15	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -	H	2-
16	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -[(E)/(Z)]	H	2-
17	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -[(E)/(Z)]	H	2-
18	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CH ₂ -C≡C-CH ₂ -	H	2-

[0036]

40 [表 10]

25

26

19	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃ -C-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	H	2-
20	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃ -CH ₂ -C-CH ₂ - CH ₃	H	2-
21	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₅ -	H	2-
22	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
23	C ₆ H ₅	2,4-F ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
24	C ₆ H ₅	2-ClC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
25	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
26	C ₆ H ₅	3-CF ₃ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
27	C ₆ H ₅	4-CF ₃ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
28	C ₆ H ₅	2-CH ₃ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
29	C ₆ H ₅	3-CH ₃ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
30	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
31	C ₆ H ₅	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
32	C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
33	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
34	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
35	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
36	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
37	3,4-O ₂ N ₂ H ₄	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
38	3,4-O ₂ N ₂ H ₄	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
39	2-EtN ₂ H ₄	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
40	2-EtN ₂ H ₄	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	2-
41	2-EtN ₂ H ₄	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - (Z)H ₂	H	2-
42	2-EtN ₂ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₃ -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - (Z)H ₂	H	2-

31

87	3-フェニル	3-フェニル	H	2-
88	3-フェニル	3-フェニル	H	2-
89	2-フェニル	2-フェニル	H	2-
90	2-フェニル	2-フェニル	H	2-
91	2-フェニル	2-フェニル	H	2-
92	2-フェニル	2-フェニル	H	2-
93	2-フェニル	2-フェニル	H	2-
94	2-フェニル	2-フェニル	H	2-
95	2-フェニル	2-フェニル	H	2-
96	3-フェニル	3-フェニル	H	2-
97	3-フェニル	3-フェニル	H	2-
98	3-フェニル	3-フェニル	H	2-
99	3-フェニル	3-フェニル	H	2-
100	3-フェニル	3-フェニル	H	2-
101	3-フェニル	3-フェニル	H	2-
102	3-フェニル	3-フェニル	H	2-
103	2-フェニル	2-フェニル	H	2-
104	2-フェニル	2-フェニル	H	2-
105	2-フェニル	2-フェニル	H	2-

[0 0 4 0]

[表 1 4]

33

106	2-フェニル	2-フェニル	H	2-
107	2-フェニル	2-フェニル	H	2-
108	2-フェニル	2-フェニル	H	2-
109	2-フェニル	2-フェニル	H	2-
110	2-フェニル	3-フェニル	H	2-
111	2-フェニル	3-フェニル	H	2-
112	2-フェニル	3-フェニル	H	2-
113	2-フェニル	3-フェニル	H	2-
114	2-フェニル	3-フェニル	H	2-
115	2-フェニル	3-フェニル	H	2-
116	2-フェニル	3-フェニル	H	2-
117	3-フェニル	2-フェニル	H	2-
118	3-フェニル	2-フェニル	H	2-
119	3-フェニル	2-フェニル	H	2-
120	3-フェニル	2-フェニル	H	2-
121	3-フェニル	2-フェニル	H	2-
122	3-フェニル	2-フェニル	H	2-
123	3-フェニル	2-フェニル	H	2-
124	3-フェニル	3-フェニル	H	2-
125	3-フェニル	3-フェニル	H	2-
126	3-フェニル	3-フェニル	H	2-

[0 0 4 1]

[表 1 5]

¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.68~1.82(2H, m), 1.84~2.04(4H, m), 2.17(2H, br t), 2.48(2H, t), 2.76(2H, m), 2.94(3H, s), 3.46(1H, m), 4.08(2H, t), 5.52(1H, s), 6.89~7.55(14H, m)

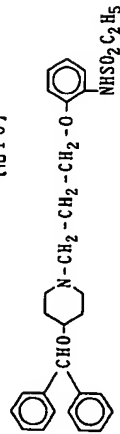
実施例2

4-ジフェニルメチル- [3- (2-メタンスルホニル) プロピル] ビペリジン塩酸塩の製造
実施例1(c) でえられた4-ジフェニルメチル- [3- (2-メタンスルホニル) プロピル] ビペリジン1.0 gをエタノール20mlに溶解し、冷却攪拌下、36%塩酸0.13mlを滴下した。減圧乾固し、残留物をイソプロピルアルコールより再結晶して、標題化合物、40 gを得た。

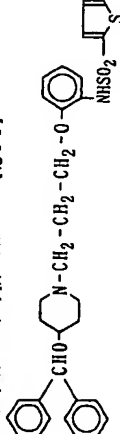
[0091] 融点: 180 ~ 182 °C

実施例3

[0091] 融点: 180 ~ 182 °C



[0094] 実施例1(b) でえられた4-ジフェニルメチル- [3- (2-アミノフェニル) プロピル] ビペリジンとエタノールホルミドを用いて、実施例1(c) と同様の方法で標題化合物を得た。
[0095] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.32(3H, t), 1.67~1.82(2H, m), 1.83~2.04(4H, m), 2.07~2.26(2H, m), 2.47(2H, t), 2.75(2H, m), 3.06(2H, q), 3.46(1H, m), 4.08(2H, t), 5.52(1H, s), 6.88~7.58(14H, m)



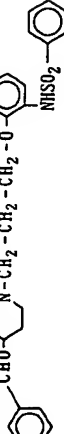
[0097] 実施例1(b) でえられた4-ジフェニルメチル- [3- (2-アミノフェニル) プロピル] ビペリジンと2-チオフェンホルミドを用いて、実施例1(c) と同様の方法で標題化合物を得た。
[0098] 融点: 119 ~ 120 °C (エタノールから再結晶)
¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.68~1.98(6H, m), 1.84(2H, m), 1.87~2.09(4H, m), 2.20(2H, m), 2.54(2H, t), 2.78(2H, m), 2.92(3H, s), 3.25(3H, s), 3.47(1H, m), 4.08(2H, t), 5.52(1H, s), 6.91~7.00(2H, m), 7.20~7.41(12H, m)

実施例6

4-ジフェニルメチル- [3- (2-ベンゼンスルホニル) プロピル] ビペリジンの製造

[0099] 融点: 119 ~ 120 °C (エタノールから再結晶)

[0099] 融点: 119 ~ 120 °C (エタノールから再結晶)



[0100] 実施例1(b) でえられた4-ジフェニルメチル- [3- (2-アミノフェニル) プロピル] ビペリジン1.0 gをヒリジン25mlに溶解し、室温下、ベンゼン

クロロホルムを留去した。残留物をシリカゲルカラム

4-ジフェニルメチル- [3- (2-メタンスルホニル) プロピル] ビペリジン塩酸塩の製造
実施例1(c) でえられた4-ジフェニルメチル- [3- (2-メタンスルホニル) プロピル] ビペリジン1.0 gをエタノール40mlに溶解し、ついでフマル酸0.234 gを溶解した。減圧乾固し、残留物をイソプロピルアルコールより再結晶して、標題化合物、98 gを得た。

[0092] 融点: 179.5 ~ 181 °C

実施例4

4-ジフェニルメチル- [3- (2-エタンスルホニル) プロピル] ビペリジンの製造

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

[0093] 融点: 179.5 ~ 181 °C

ロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-クロロホルム (1:1) で溶出して標題化合物、79 gを得た。
[0101] 融点: 131 ~ 132 °C
¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.66~1.98(6H, m), 2.15(2H, br t), 2.35(2H, t), 2.73(2H, m), 3.46(1H, m), 3.78(2H, t), 5.53(1H, s), 6.70~7.77(18H, m)

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

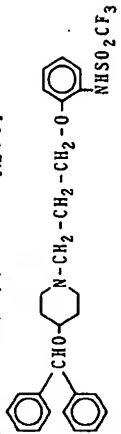
[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C

[0102] 融点: 131 ~ 132 °C



[0103] 実施例1(b) でえられた4-ジフェニルメチル- [3- (2-アミノフェニル) プロピル] ビペリジン1.0 gおよびトリエタールミン0.32 gをジクロロメタン25mlに溶解し、-78°Cで無水トリフルオロメタンスルホン酸0.71 gを滴下し、1時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をジクロロメタン-酢酸エチルから再結晶して標題化合物、98 gを得た。

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

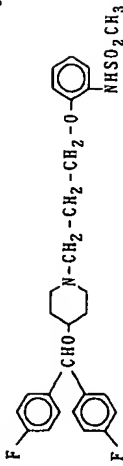
[0104] 融点: 190 °C以上

[0104] 融点: 190 °C以上

47

[0 1 1 1] (c) 上記(b) でえられたアミノ体を用いて、実施例 1(c) と同様の方法で縮重合化合物をえた。

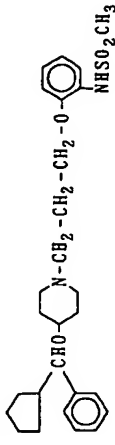
[1 0 1 2] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 1.70~2.02(4H, s), 2.47(2H, s), 2.70~2.92(4H, s), 3.15(3H, s), 3.53(1H, m), 4.18(2H, t), 5.48(1H, s), 6.90~7.05(2H, m), 7.18~7.44(12H, m)



[0213] (a) ジ(4-フルオロフェニル)メチルクロリドと4-ヒドロキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンを用いて、実施例1(a)と同様の方法で油状の4-ジ(4-フルオロフェニル)メトキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。

[0214] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.54~1.77(2H, m), 1.80~1.94(2H, m), 1.99(2H, quint), 2.12(2H, m), 2.52(2H, t), 2.75(2H, m), 3.38(1H, m), 4.15(2H, t), 5.47(1H, s), 6.90~7.14(6H, m), 7.20~7.35(4H, m), 7.50(1H, t), 7.82(1H, d)

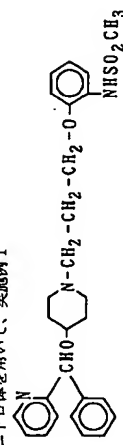
(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-ジ(4-フルオロフェニル)メトキシ-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリジン20



[0218] (a) シクロペンチル-フェニルメチルクロリド2.92g、4-ヒドロキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン2.80gおよびN,N-ジメチルピロエチルアミン1.04gをメチルイソブチルケトン35mlに溶解し、攪拌下、72時間加熱還流した。冷後、反応液を水で洗浄し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール-ジクロロメタン(1:1:1)で溶出して油状の4-(シクロペンチル-フェニルメトキシ)-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン20.88gをえた。

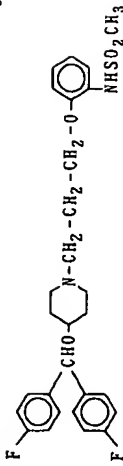
[0219] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.00~1.72(1H, m), 1.78~2.20(6H, m), 2.50(2H, t), 2.60~2.80(2H, m), 3.19(1H, m), 4.05(1H, d), 4.15(2H, t), 6.95~7.55(8H, m), 7.81(1H, dd)

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1



[0223] (a) フェニル-2-ピリジルメタノール7.74g、4-ヒドロキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロ

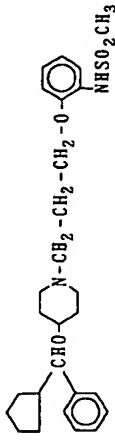
ピル]ピペリジン7.85g、濃硫酸1.0gおよびトルエン15mlの混合物を120℃で4時間攪拌した。冷後、反応液



ンをえた。
[0215] (c) 上記(b)でえられたアミノ体を用いて、実施例1(c)と同様の方法で標題化合物をえた。
[0216] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.62~1.79(2H, m), 1.82~2.03(4H, m), 2.16(2H, br t), 2.48(2H, t), 2.75(2H, m), 2.94(3H, s), 3.42(1H, m), 4.08(2H, t), 5.47(1H, s), 6.89~7.33(11H, m), 7.52(1H, d)

実施例31
4-(シクロペンチル-フェニルメトキシ)-1-[3-(2-メタンスルホニルアルミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンの製造
[0217]
[化37]

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-ジ(4-フルオロフェニル)メトキシ-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリジン20



(b) と同様の方法で4-(シクロペンチル-フェニルメトキシ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。
[0220] (c) 上記(b)でえられたアミノ体を用いて、実施例1(c)と同様の方法で標題化合物をえた。
[0221] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.03~1.74(1H, m), 1.78~2.25(6H, m), 2.47(2H, t), 2.59~2.80(2H, m), 2.94(3H, s), 3.21(1H, m), 3.98~4.13(3H, m), 5.88~7.37(8H, m), 7.51(1H, dd)

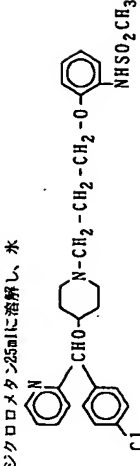
実施例32
4-(フェニル-2-ピリジルメトキシ)-1-[3-(2-メタンスルホニルアルミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンの製造
[0222]
[化38]

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1

を水中へ注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にして、トルエンで抽出した。水洗後、減圧下にトルエンを留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール-ジクロロメタン(1:1:1)で溶出して油状の4-(フェニル-2-ピリジルメトキシ)-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン3.87gをえた。

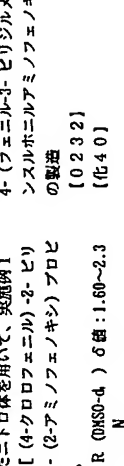
[0224] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.60~2.05(6H, m), 2.14(2H, m), 2.51(2H, t), 2.75(2H, m), 3.47(1H, m), 4.15(2H, t), 5.64(1H, s), 6.92~7.87(12H, m), 8.51(1H, dd)

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-2-ピリジルメトキシ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。
[0225] (c) 上記(b)でえられたアミノ体2.0gおよびピリジン1.1gをジクロロメタン25mlに溶解し、水

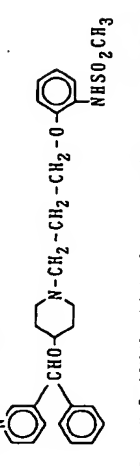


[0228] (a) (4-クロロフェニル)-2-ピリジルメタノールと4-ヒドロキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンを用いて、実施例2(a)と同様の方法で油状の4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジルメトキシ)-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。
[0229] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.60~2.30(8H, m), 2.56(2H, m), 2.79(2H, m), 3.49(1H, m), 4.15(2H, t), 5.59(1H, s), 6.95~7.85(11H, m), 8.51(1H, d)

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジルメトキシ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。
[0230] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ値: 1.60~2.3

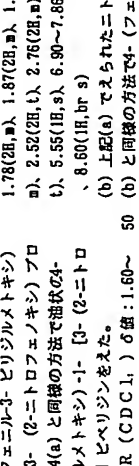


[0233] (a) 4-(フェニル-3-ピリジルメトキシ)ピペリジンと1-クロロ-3-(2-ニトロフェノキシ)プロパンを用いて、実施例2(a)と同様の方法で油状の4-(フェニル-3-ピリジルメトキシ)-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。
[0234] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.60~



1.78(2H, m), 1.87(2H, m), 1.99(2H, quint), 2.15(2H, m), 2.52(2H, t), 2.76(2H, m), 3.44(1H, m), 4.16(2H, t), 5.55(1H, s), 6.90~7.86(11H, m), 8.49(1H, br d), 8.60(1H, br s)

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-3-ピリジルメトキシ)



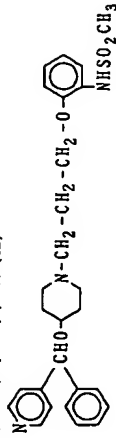
1.78(2H, m), 1.87(2H, m), 1.99(2H, quint), 2.15(2H, m), 2.52(2H, t), 2.76(2H, m), 3.44(1H, m), 4.16(2H, t), 5.55(1H, s), 6.90~7.86(11H, m), 8.49(1H, br d), 8.60(1H, br s)

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-3-ピリジルメトキシ)

シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0235】(c) 上記(b)でえられたアミノ体を用いて、実施例2(c)と同様の方法で精製化合物をえた。

【0236】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.63~2.07(6H, m), 2.10~2.30(2H, m), 2.51(2H, br t), 2.76(2H, m), 2.95(3H, s), 3.48(1H, m), 4.09(2H, t), 5.55(1H, s), 6.87~7.67(11H, m), 8.50(1H, br d), 8.60(1H, s)。

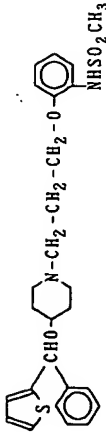


【0238】(a) 4-(フェニル-4-ピリジリメチル)ピペリンと1-クロロ-3-(2-ニトロフェノキシ)プロパンを用いて、実施例2(a)と同様の方法で油状の4-(フェニル-4-ピリジリメチル)ピペリン-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0239】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.60~2.08(6H, m), 2.15(2H, m), 2.53(2H, t), 2.76(2H, m), 3.43(1H, m), 4.16(2H, t), 5.47(1H, s), 6.95~7.56(10H, m), 7.81(1H, dd), 8.53(2H, d)。

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-4-ピリジリメチル)シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0242】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.59~2.07(6H, m), 2.08~2.30(2H, m), 2.54(2H, t), 2.78(2H, m), 3.51(1H, m), 4.16(2H, t), 5.72(1H, s), 6.71~7.55(11H, m), 7.81(1H, dd)。



【0243】(a) フェニル-2-チエニルメチルクロリド 5.0 g, 4-ヒドロキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリン 8.1 g およびトリエチルアミン 7.3 g をメチルイソブチルエーテル 50ml に溶解し、撹拌下、3時間加熱還流した。冷却、反応液を水で洗浄し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール (1:1) で溶出して4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0244】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.80~2.07(2H, m), 2.11~2.44(4H, m), 2.80~3.20(6H, m), 3.77(1H, m), 4.25(2H, t), 5.68(1H, s), 6.72~7.59(11H, m), 7.85(1H, dd)。

上記でえられた塩酸塩 1.0 g を 5% 炭酸ナトリウム水溶液 20ml に懸濁し、酢酸エチル抽出を行ない、有機層を水洗した。減圧下に溶媒を留去して、油状の 4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0245】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.59~2.07(6H, m), 2.08~2.30(2H, m), 2.54(2H, t), 2.78(2H, m), 3.51(1H, m), 4.16(2H, t), 5.72(1H, s), 6.71~7.55(11H, m), 7.81(1H, dd)。

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0246】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.57~2.07(6H, m), 2.54(2H, t), 2.66~2.88(2H, m), 3.52(1H, m), 3.81(2H, br s), 4.03(2H, t), 5.72(1H, s), 6.59~7.47(12H, m)。

(c) 上記(b)でえられたアミノ体を用いて、実施例1(c)と同様の方法で反応を行い、えられた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール-ジクロロメタン (5:1:3) で溶出して精製化合物をえた。

【0247】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.53~2.05(6H, m), 2.11~2.31(2H, m), 2.75(2H, m), 2.94(3H, s), 3.52(1H, m), 4.09(2H, t), 5.72(1H, s), 6.72~7.56(12H, m)。

上記でえられた精製化合物とフマル酸を用いて、実施例3と同様の方法で精製化合物のフマル酸塩をえた。

【0248】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.65~2.08(6H, m), 2.12~2.32(2H, m), 2.54(2H, t), 2.78(2H, m), 3.51(1H, m), 4.16(2H, t), 5.72(1H, s), 6.71~7.55(11H, m), 7.81(1H, dd)。

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0252】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 0.98(3H, d), 1.50~2.07(6H, m), 2.07~2.23(1H, m), 2.28~2.45(1H, m), 2.58~2.97(3H, m), 3.43(1H, m), 4.06~4.28(2H, m), 5.73(1H, s), 6.71~7.55(11H, m), 7.80(1H, dd)。

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0253】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.00(3H, d), 1.55~2.09(6H, m), 2.12~2.28(1H, m), 2.30~2.45(1H, m), 2.58~2.97(3H, m), 3.43(1H, m), 4.06~4.28(2H, m), 5.73(1H, s), 6.71~7.55(11H, m), 7.80(1H, dd)。

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0254】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.00(3H, d), 1.55~2.09(6H, m), 2.12~2.28(1H, m), 2.30~2.45(1H, m), 2.58~2.97(3H, m), 3.43(1H, m), 4.06~4.28(2H, m), 5.73(1H, s), 6.71~7.55(11H, m), 7.80(1H, dd)。

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0255】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.00(3H, d), 1.55~2.09(6H, m), 2.12~2.28(1H, m), 2.30~2.45(1H, m), 2.58~2.97(3H, m), 3.43(1H, m), 4.06~4.28(2H, m), 5.73(1H, s), 6.71~7.55(11H, m), 7.80(1H, dd)。

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0256】(a) フェニル-2-チエニルメチルクロリドと4-ヒドロキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリンを用いて、実施例3(a)と同様の方法で油状の 4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0257】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.35(3H, d), 1.55~2.29(6H, m), 2.44(2H, m), 2.60~2.84(2H, m), 3.48(1H, m), 4.53(1H, m), 5.72(1H, s), 6.72~7.52(11H, m), 7.74(1H, d)。

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0258】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.31(3H, d), 1.62~2.04(6H, m), 2.23(2H, m), 2.34~2.58(2H, m), 2.75(2H, m), 2.95(3H, s), 3.52(1H, m), 4.50(1H, m), 5.71(1H, s), 6.72~7.55(12H, m)。

実施例 3 9
4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[4-(2-メチルホニル)アミノフェノキシ]-2-(E)-ブチニル]ピペリンの製造
【0260】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.31(3H, d), 1.62~2.04(6H, m), 2.23(2H, m), 2.34~2.58(2H, m), 2.75(2H, m), 2.95(3H, s), 3.52(1H, m), 4.50(1H, m), 5.71(1H, s), 6.72~7.55(12H, m)。

上記でえられた精製化合物とシウロ酸を用いて、実施例3と同様の方法で精製化合物のシウロ酸塩をえた。

【0249】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.65~2.08(6H, m), 2.12~2.32(2H, m), 2.54(2H, t), 2.78(2H, m), 3.51(1H, m), 4.16(2H, t), 5.72(1H, s), 6.71~7.55(11H, m), 7.81(1H, dd)。

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0250】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.00(3H, d), 1.55~2.09(6H, m), 2.12~2.28(1H, m), 2.30~2.45(1H, m), 2.58~2.97(3H, m), 3.43(1H, m), 4.06~4.28(2H, m), 5.73(1H, s), 6.71~7.55(11H, m), 7.80(1H, dd)。

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0254】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.00(3H, d), 1.55~2.09(6H, m), 2.12~2.28(1H, m), 2.30~2.45(1H, m), 2.58~2.97(3H, m), 3.43(1H, m), 4.06~4.28(2H, m), 5.73(1H, s), 6.71~7.55(11H, m), 7.80(1H, dd)。

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0255】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.00(3H, d), 1.55~2.09(6H, m), 2.12~2.28(1H, m), 2.30~2.45(1H, m), 2.58~2.97(3H, m), 3.43(1H, m), 4.06~4.28(2H, m), 5.73(1H, s), 6.71~7.55(11H, m), 7.80(1H, dd)。

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0256】(a) フェニル-2-チエニルメチルクロリドと4-ヒドロキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリンを用いて、実施例3(a)と同様の方法で油状の 4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0257】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.31(3H, d), 1.62~2.04(6H, m), 2.23(2H, m), 2.34~2.58(2H, m), 2.75(2H, m), 2.95(3H, s), 3.52(1H, m), 4.50(1H, m), 5.71(1H, s), 6.72~7.55(12H, m)。

実施例 3 9
4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[4-(2-メチルホニル)アミノフェノキシ]-2-(E)-ブチニル]ピペリンの製造
【0260】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.31(3H, d), 1.62~2.04(6H, m), 2.23(2H, m), 2.34~2.58(2H, m), 2.75(2H, m), 2.95(3H, s), 3.52(1H, m), 4.50(1H, m), 5.71(1H, s), 6.72~7.55(12H, m)。

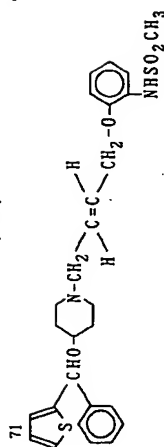
(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0261】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.31(3H, d), 1.62~2.04(6H, m), 2.23(2H, m), 2.34~2.58(2H, m), 2.75(2H, m), 2.95(3H, s), 3.52(1H, m), 4.50(1H, m), 5.71(1H, s), 6.72~7.55(12H, m)。

実施例 3 9
4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[4-(2-メチルホニル)アミノフェノキシ]-2-(E)-ブチニル]ピペリンの製造
【0260】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.31(3H, d), 1.62~2.04(6H, m), 2.23(2H, m), 2.34~2.58(2H, m), 2.75(2H, m), 2.95(3H, s), 3.52(1H, m), 4.50(1H, m), 5.71(1H, s), 6.72~7.55(12H, m)。

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-2-チエニルメチル)シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリンをえた。

【0261】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.31(3H, d), 1.62~2.04(6H, m), 2.23(2H, m), 2.34~2.58(2H, m), 2.75(2H, m), 2.95(3H, s), 3.52(1H, m), 4.50(1H, m), 5.71(1H, s), 6.72~7.55(12H, m)。



【0 2 6 1 1】(ア) フェニル-2-、チエニルメチルククロリド
2.09g, 4-ヒドロキシ-1- [-4- (2-ニトロフェノキシ)-
2-(2-ヒェン-ブチニル)]ペビリンジ 3.50g および N,N-ジイソ
プロピルエチルアミン 1.94g をメチルシソプテラケト-20
ml に溶解し、撹拌下、2時間加熱還流した。冷後、反応
液を水で洗浄し、減圧下に溶媒を留去した。殘留物を
シリカゲルクロマトグラフィーに付し、エタノール
- クロロホルム (1 : 50) で溶出して油状、24-(フェニ
ル)-2-、チエニルメチルククロリド 1- [-4- (2-ニトロ
フェノキシ)-2-(2-ヒェン-ブチニル)]ペビリンジ 3.06g をえた。
【0 2 6 2】¹H-NMR (CDCl₃) δ値：1.61~
2.32(m), 2.72(2H,m), 3.02(2H,d), 3.50(1H,m), 4.
57(2H,d), 5.71(1H,s), 5.75~6.01(2H,m), 6.70~7.54
(11H,m), 7.82(1H,dd)
【0 2 6 3】上記(ア)でえられたニトロ体を用いて、実施例 1
の工程(2)より、4-(フェニル-2-、チエニルメチルククロリド)-1- [-4- (2-ニ
トロフェノキシ)-2-(2-ヒェン-ブチニル)]ペビリンジをえた。

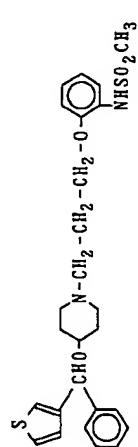
【0 2 6 4】上記(B)でえられたアミノ体を用い
て、実施例 1(c)と同様の方法で糖化化合物をえた。

【0 2 6 5】熔点：114 ~117 °C
¹H-NMR (CDCl₃) δ値：1.63~2.00(4H,m),
2.10~2.30(2H,m), 2.73(2H,m), 2.94(3H,s), 3.03(2H,
d), 3.51(1H,m), 4.58(2H,d), 5.72(1H,s), 5.75~5.97
(2H,m), 6.73~7.58(12H,m)

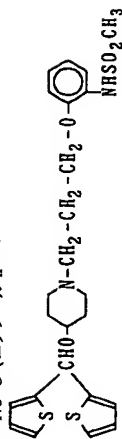
実施例 4 0
4-(フェニル-2-、チエニルメチルククロリド)-1- [-4- (2-メタ
ンスルホンアルミノフェノキシ)-2-(2-ブチニル)]ペビ
リンジの製造
【0 2 6 5】
【4 6】



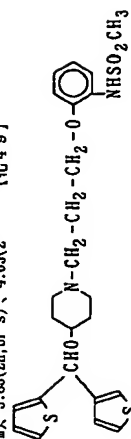
【0266】(a) フェニル-2-チエンリメチルクロリド
4-(2-ニトロフェノキシ)-2(2)-
ブチルクロリドを用いて、実施例9(a)と同様の
方法で油酸4-(フェニル-2-チエンリメチル)-1-
[4-(2-ニトロフェノキシ)-2(2)-ブチル]ヒペリジ
ンをえた。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 値: 1.60~
2.00(4H, s), 2.05~2.34(2H, m), 3.06(2H,
d), 3.52(1H, m), 4.76(2H, d), 5.72(1H, s), 5.70~5.92
(2H, m), 6.70~7.57(1H, m), 7.81(1H, dd)
(b) 上記(a)でえられたニトロ化合物を用いて、実施例1
b)と同様の方法で4-(2-アミノフェノキシ)-2(2)-ブチル
1-[4-(2-アミノフェノキシ)-2(2)-ブチル]
4-(フェニル-3-チエンリメチル)-1-[3-(2-メタ
ンスルホニルアミノフェノキシ)プロピル]ヒペリジン
の製造
【0270】
【化47】



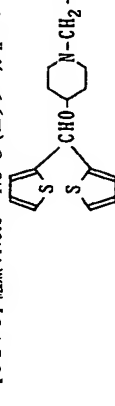
4- (フェニル3-チエンルメチクロリド
[0271] (a) フェニル3-チエンルメチクロリド
とセロキシ- [3- (2-ニトロフェノキシ) プロピ
ロフェノキシ) プロピル] ビビリジンを増殖させた。
[0272] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.82~



$\text{H}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
 【0268】(c) 上記(b) でえられたアミノ体を用いて、実施例1(c)と同様の方法で層積化合物をえた。
 【0269】融点: 99~103 °C
 $^1\text{H}-\text{NMR}$ (CDCl₃) δ 値: 1.69~2.03(4H, m), 2.12~2.37(2H, s), 2.72(2H, m), 2.93(3H, s), 3.05(2H, d), 3.53(1H, s), 4.66(2H, d), 5.72(1H, s), 5.73~5.93(2H, m), 6.68~7.62(12H, m)
 実施例 4 1
 4- (フェニル-3- チェニルメトキシ) -1- [3- (2-メタンスルホニルアミノフェニル) プロピル] ビビリンの製造
 【0270】
 【化 47】
 40
 【0267】 $^1\text{H}-\text{NMR}$ (CDCl₃) δ 値: 1.60~2.00(4H, m), 2.05~2.34(2H, m), 2.74(2H, m), 3.06(2H, d), 3.52(1H, s), 4.76(2H, d), 5.72(1H, s), 5.73~5.92(2H, m), 6.70~7.57(11H, m), 7.81(1H, dd)
 【上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 b)と同様の方法で4- (フェニル-2- チェニルメトキシ) -1- [4- (2-アミノフェニル) -2(2)-ブチル] ビビリンをえた。
 【0266】(a) フェニル-2- チェニルメチルクロリドと4-ヒドロキシ-1- [4- (2-ニトロフェノキシ) -2(2)-ブチル] ビビリンを用いて、実施例9(a)と同様の方法で油状の4- (フェニル-2- チェニルメトキシ) -1- [4- (2-ニトロフェノキシ) -2(2)-ブチル] ビビリンをえた。
 【0267】 $^1\text{H}-\text{NMR}$ (CDCl₃) δ 値: 1.60~2.00(4H, m), 2.05~2.34(2H, m), 2.74(2H, m), 3.06(2H, d), 3.52(1H, s), 4.76(2H, d), 5.72(1H, s), 5.73~5.92(2H, m), 6.70~7.57(11H, m), 7.81(1H, dd)
 【上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1 b)と同様の方法で4- (フェニル-2- チェニルメトキシ) -1- [4- (2-アミノフェニル) -2(2)-ブチル] ビビリンをえた。
 【0270】
 【化 47】
 40



4- (フェニル-3-チエンルメチル)ロリド
【0271】(a) フェニル-3-チエンルメチルロリド
と4-ヒロキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピ
ル]ピペリジンを用いて、実施例6(a)と同様の方法で
50 [0272] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.82~

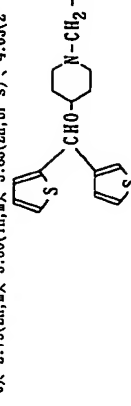


【0.278】(a)ジ(2-チエニル)メチルクロロリド・4-ヒドキシニール-(2-2-トロフエノキシ)プロピル]ペレジンを用いて、実施例6(a)と同様の方法で油状の4-ジ(2-チエニル)メチルクロロリド-[2-(2-トロフエノキシ)プロピル]ペレジンをえた。

【0.279】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.62~1.83(2H, m), 1.88(2H, m), 2.01(2H, quint), 2.22(2H, m), 2.55(2H, t), 2.78(2H, s), 3.58(H₂O, s), 4.17(2H, t), 5.98(H₂S, s), 6.83~7.57(9H, m), 7.81(H₂O, dd)。

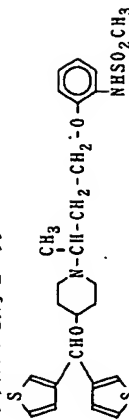
(b)上記(a)でえられたニトロ化合物を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-ジ(2-チエニル)メトキシニール-[3-(2-アミノトロフエノキシ)プロピル]ペレジンをえた。

【0.280】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.67~1.84(2H, m), 1.85~2.09(4H, m), 2.28(2H, m), 2.56(2H, t), 2.79(2H, m), 3.60(H₂O, s), 3.83(2H, br s), 4.03(2H, t), 5.98(H₂S, s), 6.83~7.57(9H, m), 7.81(H₂O, dd)。



【0283】(a) (2-チエニル)-3-チエニルメチルクロリド4.29g、4-ヒドロキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ヒペリジン6.72gおよび、N-ジイソソ

エタノールから再結晶)
実施例45
4-ジ (3-チエニル) メトキシ-1- [3- (2-メタンズルホ
ニルアミノフェノキシ)-1-メチルプロピル] ビベリジ
ンの製造
[0287]
[化51]



[0298] (a) ジ (3-チエニル) メチルクロリドと4-
ヒドロキシ-1- [1-メチル-3- (2-ニトロフェノキシ)
プロピル] ビベリジンをを用いて、実施例36(a) と同様の
方法で油状の4-ジ (3-チエニル) メトキシ-1- [1-メチ
ル-3- (2-ニトロフェノキシ) プロピル] ビベリジンを
えた。
実施例46
4-ジ (3-チエニル) メトキシ-1- [4- (2-メタンズルホ
ニルアミノフェノキシ)-2(E)-ブチニル] ビベリジンの
製造
[0302]
[化52]

20

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

[0302]

[化52]

グルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エ
タノール-ジクロロメタン (1:1:1) で抽出し、4-
[(2-チエニル) -3-チエニルメトキシ]-1- [3- (2-
ニトロフェノキシ) プロピル] ビベリジン塩酸塩5.51g
をえた。
[0284] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.95(2
H, m), 2.18~2.48(4H, m), 2.97~3.23(6H, m), 3.81(1H,
m), 4.26(2H, t), 5.78(1H, s), 6.82~7.60(9H, m), 7.84
(1H, d)
上記でえられた塩酸塩を5%炭酸ナトリウム水溶液にて
処理して、油状の4- [(2-チエニル) -3-チエニルメト
キシ]-1- [3- (2-ニトロフェノキシ) プロピル] ビベ
リジンをえた。
[0285] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.60~
1.80(2H, m), 1.81~2.28(6H, m), 2.53(2H, t), 2.77(2H,
m), 3.51(1H, m), 4.16(2H, t), 5.81(1H, s), 6.83~7.56
(10 H, m)

4-ジ (3-チエニル) メトキシ-1- [3- (2-メタンズルホ
ニルアミノフェノキシ) プロピル] ビベリジンの製造
[0288]
[化50]
実施例44
4-ジ (3-チエニル) メトキシ-1- [3- (2-メタンズルホ
ニルアミノフェノキシ) プロピル] ビベリジンの製造
[0288]
[化50]

10

2.16(6H, m), 2.20~2.48(2H, m), 2.60(2H, m), 2.81(2H,
m), 2.97(3H, s), 3.59(1H, m), 4.11(2H, t), 5.80(1H,
s), 6.80~7.33(9H, m), 7.51(1H, dd)

実施例44

4-ジ (3-チエニル) メトキシ-1- [3- (2-メタンズルホ
ニルアミノフェノキシ) プロピル] ビベリジンの製造

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

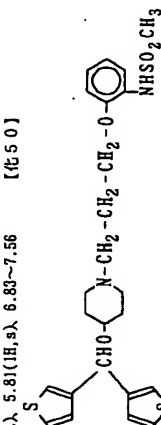
[化50]

[0288]

[化50]

[0288]

[化50]



[0289] (a) ジ (3-チエニル) メチルクロリドと4-
ヒドロキシ-1- [3- (2-ニトロフェノキシ) プロピル]
ビベリジンをを用いて、実施例36(a) と同様の方法で4-ジ
(3-チエニル) メトキシ-1- [3- (2-ニトロフェノキシ)
プロピル] ビベリジンを塩酸塩をえた、塩酸塩を
5%炭酸ナトリウム水溶液にて処理し、油状の4-ジ (3-
チエニル) メトキシ-1- [3- (2-ニトロフェノキシ) プロ
ピル] ビベリジンをえた。
[0290] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.61~
1.80(2H, m), 1.81~1.97(2H, m), 2.02(2H, quint), 2.21
(2H, m), 2.56(2H, t), 2.79(2H, m), 3.46(1H, m), 4.17(2
H, t), 5.65(1H, s), 6.95~7.57(9H, m), 7.82(1H, dd)
(b) 上記(a) のニトロ基の塩酸塩を用いて、実施例1
(b) と同様の方法で4-ジ (3-チエニル) メトキシ-1-
[3- (2-アミノフェノキシ) プロピル] ビベリジン塩酸
塩をえた。
[0291] 融点: 179.5~180 °C (エタノール-ヘキサン
から再結晶)
[0292] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.63~
1.80(2H, m), 1.81~1.97(2H, m), 2.02(2H, quint), 2.21
(2H, m), 2.56(2H, t), 2.79(2H, m), 3.46(1H, m), 4.17(2
H, t), 5.65(1H, s), 6.95~7.57(9H, m), 7.82(1H, dd)
(b) 上記(a) のニトロ基の塩酸塩を用いて、実施例1
(b) と同様の方法で4-ジ (3-チエニル) メトキシ-1-
[3- (2-アミノフェノキシ) プロピル] ビベリジン塩酸
塩をえた。
[0294] 融点: 92~94 °C (酢酸エチル-ヘキサン
から再結晶)
[0295] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.63~1.80(2H, m),
1.83~2.07(4H, m), 2.22(2H, m), 2.51(2H, t), 2.77(2H,
m), 2.95(3H, s), 3.46(1H, m), 4.09(2H, t), 5.65(1H,
s), 6.90~7.33(9H, m), 7.52(1H, dd)
上記でえられた塩酸塩を5%炭酸ナトリウム水溶液にて
処理して、塩酸塩化合物をえた。
[0294] 融点: 92~94 °C (酢酸エチル-ヘキサン
から再結晶)
[0295] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.63~1.80(2H, m),
1.83~2.07(4H, m), 2.22(2H, m), 2.51(2H, t), 2.77(2H,
m), 2.95(3H, s), 3.46(1H, m), 4.09(2H, t), 5.65(1H,
s), 6.90~7.33(9H, m), 7.52(1H, dd)
上記でえられた塩酸塩を5%炭酸ナトリウム水溶液にて
処理して、塩酸塩化合物をえた。
[0295] 融点: 118.5~120.5 °C (ジクロロメタン
-酢酸エチルから再結晶)
[0296] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.63~1.80(2H, m),
1.83~2.07(4H, m), 2.22(2H, m), 2.51(2H, t), 2.77(2H,
m), 2.95(3H, s), 3.46(1H, m), 4.09(2H, t), 5.65(1H,
s), 6.90~7.33(9H, m), 7.52(1H, dd)
上記でえられた塩酸塩を5%炭酸ナトリウム水溶液にて
処理して、塩酸塩化合物をえた。
[0296] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

30

[0293] 融点: 188.5~190.5 °C (エタノール-ヘキサン
から再結晶)

[0294] 融点: 92~94 °C (酢酸エチル-ヘキサン
から再結晶)

[0295] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.63~1.80(2H, m),
1.83~2.07(4H, m), 2.22(2H, m), 2.51(2H, t), 2.77(2H,
m), 2.95(3H, s), 3.46(1H, m), 4.09(2H, t), 5.65(1H,
s), 6.90~7.33(9H, m), 7.52(1H, dd)

上記でえられた塩酸塩を5%炭酸ナトリウム水溶液にて
処理して、塩酸塩化合物をえた。
[0294] 融点: 92~94 °C (酢酸エチル-ヘキサン
から再結晶)

[0295] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.63~1.80(2H, m),
1.83~2.07(4H, m), 2.22(2H, m), 2.51(2H, t), 2.77(2H,
m), 2.95(3H, s), 3.46(1H, m), 4.09(2H, t), 5.65(1H,
s), 6.90~7.33(9H, m), 7.52(1H, dd)

上記でえられた塩酸塩を5%炭酸ナトリウム水溶液にて
処理して、塩酸塩化合物をえた。
[0295] 融点: 118.5~120.5 °C (ジクロロメタン
-酢酸エチルから再結晶)

[0296] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.63~1.80(2H, m),
1.83~2.07(4H, m), 2.22(2H, m), 2.51(2H, t), 2.77(2H,
m), 2.95(3H, s), 3.46(1H, m), 4.09(2H, t), 5.65(1H,
s), 6.90~7.33(9H, m), 7.52(1H, dd)

上記でえられた塩酸塩を5%炭酸ナトリウム水溶液にて
処理して、塩酸塩化合物をえた。
[0296] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0297] 融点: 80~82 °C (酢酸エチル-ヘキサン
から再結晶)

[0298] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0299] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0300] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0301] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0302] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0303] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0304] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0305] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0306] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0307] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0308] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0309] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0310] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0311] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0312] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0313] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0314] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0315] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

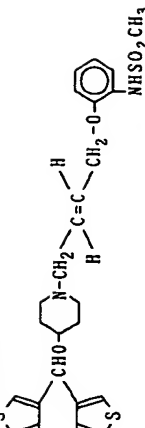
[0316] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0317] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

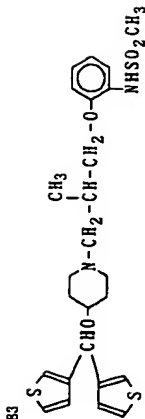
[0318] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0319] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)

[0320] 融点: 168.5~171 °C (ジクロロメタン
から再結晶)



[0303] (a) ジ (3-チエニル) メチルクロリドと4-
ヒドロキシ-1- [4- (2-ニトロフェノキシ)-2(E)-ブチ
ニル] ビベリジンをを用いて、実施例39(a) と同様の方法
で油状の4-ジ (3-チエニル) メトキシ-1- [4- (2-ニト
ロフェノキシ)-2(E)-ブチニル] ビベリジンをえた。
[0304] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.59~
1.79(2H, m), 1.79~1.96(2H, m), 2.14(2H, m), 2.72(2H,
m), 3.01(2H, d), 3.44(1H, m), 4.67(2H, d), 5.64(1H,
s), 5.74~6.02(2H, m), 6.92~7.57(9H, m), 7.82(1H, d)
d)
[0305] (b) 上記(a) でえられたニトロ化合物を用いて、実施例1
(b) と同様の方法で4-ジ (3-チエニル) メトキシ-1-
[4- (2-アミノフェノキシ)-2(E)-ブチニル] ビベリジ
ンをえた。
[0306] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.58~
1.79(2H, m), 1.79~1.96(2H, m), 2.14(2H, m), 2.72(2H,
m), 3.01(2H, d), 3.44(1H, m), 4.67(2H, d), 5.64(1H,
s), 5.74~6.02(2H, m), 6.92~7.57(9H, m), 7.82(1H, d)
d)
[0307] (b) 上記(a) でえられたニトロ化合物を用いて、実施例1
(b) と同様の方法で4-ジ (3-チエニル) メトキシ-1-
[4- (2-アミノフェノキシ)-2(E)-ブチニル] ビベリジ
ンをえた。
[0308] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.58~
1.79(2H, m), 1.79~1.96(2H, m), 2.14(2H, m), 2.72(2H,
m), 3.01(2H, d), 3.44(1H, m), 4.67(2H, d), 5.64(1H,
s), 5.74~6.02(2H, m), 6.92~7.57(9H, m), 7.82(1H, d)
d)
[0309] (b) 上記(a) でえられたニトロ化合物を用いて、実施例1
(b) と同様の方法で4-ジ (3-チエニル) メトキシ-1-
[4- (2-アミノフェノキシ)-2(E)-ブチニル] ビベリジ
ンをえた。
[0310] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.58~
1.79(2H, m), 1.79~1.96(2H, m), 2.14(2H, m), 2.72(2H,
m), 3.01(2H, d), 3.44(1H, m), 4.67(2H, d), 5.64(1H,
s), 5.74~6.02(2H, m), 6.92~7.57(9H, m), 7.82(1H, d)
d)
[0311] (b) 上記(a) でえられたニトロ化合物を用いて、実施例1
(b) と同様の方法で4-ジ (3-チエニル) メトキシ-1-
[4- (2-アミノフェノキシ)-2(E)-ブチニル] ビベリジ
ンをえた。
[0312] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.58~
1.79(2H, m), 1.79~1.96(2H, m), 2.14(2H, m), 2.72(2H,
m), 3.01(2H, d), 3.44(1H, m), 4.67(2H, d), 5.64(1H,
s), 5.74~6.02(2H, m), 6.92~7.57(9H, m), 7.82(1H, d)
d)
[0313] (b) 上記(a) でえられたニトロ化合物を用いて、実施例1
(b) と同様の方法で4-ジ (3-チエニル) メトキシ-1-
[4- (2-アミノフェノキシ)-2(E)-ブチニル] ビベリジ
ンをえた。
[0314] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.58~
1.79(2H, m), 1.79~1.96(2H, m), 2.14(2H, m), 2.72(2H,
m), 3.01(2H, d), 3.44(1H, m), 4.67(2H, d), 5.64(1H,
s), 5.74~6.02(2H, m), 6.92~7.57(9H, m), 7.82(1H, d)
d)
[0315] (b) 上記(a) でえられたニトロ化合物を用いて、実施例1
(b) と同様の方法で4-ジ (3-チエニル) メトキシ-1-
[4- (2-アミノフェノキシ)-2(E)-ブチニル] ビベリジ
ンをえた。
[0316] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.58~
1.79(2H, m), 1.79~1.96(2H, m), 2.14(2H, m), 2.72(2H,
m), 3.01(2H, d), 3.44(1H, m), 4.67(2H, d), 5.64(1H,
s), 5.74~6.02(2H, m), 6.92~7.57(9H, m), 7.82(1H, d)
d)
[0317] (b) 上記(a) でえられたニトロ化合物を用いて、実施例1
(b) と同様の方法で4-ジ (3-チエニル) メトキシ-1-
[4- (2-アミノフェノキシ)-2(E)-ブチニル] ビベリジ
ンをえた。
[0318] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.58~
1.79(2H, m), 1.79~1.96(2H, m), 2.14(2H, m), 2.72(2H,
m), 3.01(2H, d), 3.



【0332】(a)ジ(3-チエニル)メチルクロリドと4-ヒドロキシ-1-[2-メチル-3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンを用いて、実施例1の方法で油状のジ(3-チエニル)メチル-1-[2-メチル-3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。

【0333】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.06(3H, d), 1.55~1.75(2H, m), 1.77~1.92(2H, m), 1.94~2.26(4H, m), 2.30~2.46(1H, m), 2.67(1H, m), 2.80(1H, m), 3.41(1H, m), 3.89~3.99(1H, m), 4.08~4.18(1H, m), 5.65(1H, s), 6.92~7.55(9H, m), 7.82(1H, dd) 【0338】
【数1】
(b)上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(c)と同様の方法で4-ジ(3-チエニル)メチル-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピペリジンをえた。

【0334】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.05(3H, d), 1.55~1.75(2H, m), 1.77~1.92(2H, m), 1.98~2.24(4H, m), 2.31~2.45(1H, m), 2.61~2.83(2H, m), 3.43(1H, m), 3.58~3.91(3H, m), 3.92~4.01(1H, m), 5.65(1H, s), 6.64~7.31(10H, m)

(c)上記(b)でえられたアミノ体を用いて、実施例1(c)と同様の方法で標題化合物をえた。

【0335】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.02(3H, d), 1.59~1.78(2H, m), 1.84(2H, m), 2.03~2.28(4H, m), 2.29~2.43(1H, m), 2.67(1H, m), 2.78(1H, m), 2.94(3H, s), 3.45(1H, m), 3.80~3.90(1H, m), 3.99~4.08(1H, m), 5.65(1H, s), 6.90~7.31(9H, m), 7.52(1H, dd) つぎに本発明のピペリジン誘導体が与えられたヒスタミン遊離抑制作用、抗ヒスタミン作用および鎮心作用や心筋興奮などの虚血性心疾患の治療作用を有することについて試験例をあげて説明する。

【0336】試験例1 (ヒスタミン遊離抑制試験)
抗DNP-卵白アルブミン血清で感作した体重450g前後の雄性ハートレー系モットをチオペンバルビタール麻酔下に放血致死させ、肺動脈よりタイロイド液に

表 3

化 合 物	試験例1 (25%抑制濃度)	試験例2 (pA ₂)
実 例 1	1 × 10 ⁻⁶ M	8.7
" 34 (フマル酸塩)	1 × 10 ⁻⁶ M	9.9
" 36 (フマル酸塩)	1 × 10 ⁻⁷ M	8.6
" 37	1 × 10 ⁻⁷ M	8.4
" 40	1 × 10 ⁻⁷ M	8.2
" 44 (フマル酸塩)	3 × 10 ⁻⁸ M	8.6
対照薬剤 アンレキサノックス	3 × 10 ⁻⁵ M	-
" オキサミド	1 × 10 ⁻⁴ M	8.9
" 塩酸ソフェンヒドラミン	-	8.9

【0343】試験例1および2において、対照薬剤として、ヒスタミン遊離抑制作用を有するアンレキサノックス、ヒスタミン遊離抑制作用および抗ヒスタミン作用を有するオキサミド、抗ヒスタミン作用を有する塩酸ソフェンヒドラミンを用い、比較した。

【0344】以上の結果より、本発明の化合物は、すぐれたヒスタミン遊離抑制作用ならびに抗ヒスタミン作用を併せ有することが確認された。

【0345】試験例3

9-10週齢の雄性Wistar系ラット(体重200~300g)から心臓を摘出し、8ml/分の流速でラングンドルフ装置にて灌流した。灌流液には1ml/100mlのグルコースを含むクレプス・ヘンゼライト・バイカーボネイト液 37℃、pH7.4)を95%O₂ + 5%CO₂混合ガスで酸素化して用いた。心臓は灌流圧100mmHg、収縮力は2g以上、拍動数は200~300/minを用いた。30~60分安定化させた後、10%DMFMSOに溶解させた薬剤0.1ml(薬物濃

度0.1、1.0、10および100 μg/heart)を加え心臓能(灌流圧、心拍数、収縮力)の変化をひずみ圧用ブリュアンブ(型名RP-5、日本光電工業株式会社製)を用いて記録した。

【0346】この結果から、変化率を次式により算出した。

【0347】
【数2】

30

$$\text{変化率} = \frac{B - A}{A} \times 100$$

A: 薬物投与前の値
B: 薬物投与後の値
【0348】その結果を表4に示す。
【0349】
【表17】

化合物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{heart}$)	灌流圧 ($\Delta\%$)	収縮力 ($\Delta\%$)	拍動数 ($\Delta\%$)
実施例 1	0.1	-8.39 \pm 3.4	2.0 \pm 3.6	0.7 \pm 1.2
	1	-24.8 \pm 3.0**	11.9 \pm 2.4	-0.7 \pm 1.2
	10	-42.9 \pm 3.2**	11.8 \pm 2.3	-0.7 \pm 1.2
	100	-49.0 \pm 4.8**	-25.0 \pm 6.8**	-16.6 \pm 15.6**
実施例 33	0.1	-7.0 \pm 6.1	5.0 \pm 4.3	-1.2 \pm 2.1
	1	-19.2 \pm 2.2**	13.3 \pm 1.9	-1.9 \pm 1.8
	10	-39.1 \pm 5.4**	16.0 \pm 4.5	-4.6 \pm 4.7
	100	-40.1 \pm 5.2**	-46.2 \pm 13.4**	-17.2 \pm 10.1**
実施例 44	0.1	-6.0 \pm 13.7	8.8 \pm 2.5	-5.7 \pm 1.4
	1	-28.9 \pm 3.0**	19.1 \pm 5.7**	-3.6 \pm 4.1
	10	-47.9 \pm 4.8**	16.2 \pm 11.3	-6.3 \pm 1.5
	100	-55.8 \pm 3.5**	-46.3 \pm 19.4**	-59.9 \pm 11.1**
対照薬 塩酸ジルチアゼム	0.1	-10.3 \pm 4.0	3.5 \pm 6.9	-2.7 \pm 1.8
	1	-32.1 \pm 6.9**	7.0 \pm 16.1	-3.5 \pm 2.4
	10	-47.1 \pm 1.4**	-67.1 \pm 17.5**	-25.9 \pm 30.3**
	100	-48.8 \pm 1.4**	-86.5 \pm 7.0**	-71.4 \pm 11.9**
対照 (10% DMSO)		-7.1 \pm 4.6	8.8 \pm 4.6	-1.5 \pm 2.4

平均値 \pm 標準偏差、n=3-4例、対照 (10% DMSO) 30例、

** P<0.01、対照 (10% DMSO) に対する有意差

【0350】実施例における化合物は、塩酸ジルチアゼムに比較し、収縮力や拍動数を変化させない用量において灌流圧を低下させた。塩酸ジルチアゼムは10 $\mu\text{g}/\text{heart}$ において著明な収縮力、拍動数の低下を示すのに対し、実施例の化合物は10 $\mu\text{g}/\text{heart}$ では変化がなく安全域が広いと考えられる。

【0351】以上の結果より、本発明の化合物は、狭心症、心筋梗塞の予防ないし治療に有効であることがわかる。

【0352】毒性試験例
実施例1、34、37、40、44の化合物のLD₅₀はd.v.系マウス（雄性）、5週令 22-27gにおいて、経口投与で500mg/kg以上であった。

【0353】つぎに本発明の化合物の製剤例を示すが、50 下記の処方にしたがって有効成分10mgを含有する100mg

(成分)	(mg)
塩酸例44の化合物 (フマル酸塩)	10
ラクトース	30
コーンスターチ	40
結晶セルロース	15
ステアリン酸マグネシウム	3
製剤例2	2

の混合成分をカプセルに充填してカプセル剤を調製した。

【0356】	(成分)	(mg)
	実施例44の化合物（フマル酸塩）	10
	ラクトース	50
	コーンスターチ	30
	結晶セルロース	8
	ステアリン酸マグネシウム	2

【0357】

【0357】

【発明の効果】前記のように本発明の一般式(1)で示さ

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 07 D 409/12

409/14

//C 07 D 401/12

211:00

213:00

(C 07 D 401/14

211:00

213:00

(C 07 D 409/12

211:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

211:00

213:00

333:00

(C 07 D 409/14

21